Aus der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. L. Beck

VERGLEICHENDE KLINISCHE UNTERSUCHUNG ZWEIER OVULATIONSAUSLÖSENDER PRÄPARATE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hermine de Vries

1976

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0043

Aus der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. L. Beck

VERGLEICHENDE KLINISCHE UNTERSUCHUNG ZWEIER OVULATIONSAUSLÖSENDER PRÄPARATE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hermine de Vries

1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Schadewaldt

Referent
gez.: Priv.-Doz.
Dr. Schmidt-Elmendorff

Koreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Hofmann

Meiner Mutter gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A : Einleitung 1

B : Material und Methodik 2

I. Patientengut 2

II. Präparate 2

1. Wirkungsmechanismus
2. Dosierung
3. Zusatzbehandlung

III. Methodik 3

1. Gesamtgonadotropine
2. 17-Ketosteroide
3. Gestagentest
4. Basaltemperatur
5. Fertilität des Ehemannes

IV. Statistische Analyse 4

V. Definition des Behandlungsergebnisses 4

C : Ergebnisse 5

I. Gesamtergebnis der Sterilitätsbehandlung 5

1. Gesamtkollektiv
2. anovulatorische Patientinnen
3. Verlauf der Schwangerschaften
4. Datierung des Therapieerfolges 8

II. Aufschlüsselung des Gesamtergebnisses 8

1. Alter der Patientinnen 8
2. Dauer des Kinderwunsches 9
3. primäre - sekundäre Sterilität 9
4. Fertilität des Ehemannes 11
5. Antikonzeption 11
6. Uterusgröße 13

Seite

7. Zyklusstörungen 13
a. Häufigkeitsverteilung
b. normaler - gestörter Zyklus
c. Oligomenorrhoe - sek. Amenorrhoe 15
8. Gesamtgonadotropine 17
9. 17-KS nach ACTH-Belastung 17
1o. Zusatzmedikation 19
11. Zusammenfassung weiterer Daten 19
12. Gravidität nach Wechsel des Medikamentes .. 2o

D : Diskussion 21

I. Behandlungserfolg 21

II. Einfluß anderer Parameter 25

E : Zusammenfassung 29

F : Anhang 32

G : Literaturverzeichnis 35

Die ovulationsauslösende Wirkung von Clomiphen (Dyneric®) bei Patientinnen mit funktionellen Zyklusstörungen, aber normalem Gonadotropin- und Östrogentiter findet ungeteilte Anerkennung (4,7,8,9,1o,11,18,22,29,43,48).

Obgleich die von verschiedenen Autoren mitgeteilten Ovulationsraten sich zwischen 6o und 8o% (18,22,35,49,51) bewegen, konzipiert höchstens ein Drittel dieser Frauen während oder kurz nach der Behandlung. Als mögliche Ursache der Diskrepanz wird u. a. die antiöstrogene Wirkung von Clomiphen auf das Cervixsekret genannt (24,32,47) sowie ein Luteinisierungseffekt auf Follikel und Thekazellen des Ovars, wodurch in der Basaltemperaturkurve (BTK) eine Ovulation lediglich vorgetäuscht wird (24,32). Nicht zu ignorieren sind zudem Nebenwirkungen wie Ovarialcystenbildung, Hitzewallungen, Visusstörungen, die von 5-2o% der Patientinnen angegeben werden (4,1o,22,32,35).

Es schien deshalb von Interesse, ein anderes Präparat mit ebenfalls ovulationsauslösenden Eigenschaften, aber geringerer Rate an unerwünschten Begleiterscheinungen (2,3,25,28,31,34,38) wie das Cyclofenil (Fertodur®, Sexovid®) vergleichend mit Clomiphen zu prüfen (Kämmerling, 1974).
Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluß verschiedener klinischer und endokrinologischer Parameter auf den Behandlungserfolg dieser beiden Medikamente zu erfassen und einander gegenüberzustellen.

B : MATERIAL und METHODIK

I. Patientengut

Von 1971 bis 1975 wurden an der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf 439 Patientinnen mit Kinderwunsch wegen funktioneller Zyklusstörungen mit ovulationsauslösenden Medikamenten behandelt. Vor Therapiebeginn erfuhren alle Frauen eine eingehende klinische und endokrinologische Untersuchung. 197 Patientinnen erhielten als Erstbehandlung in 531 Zyklen Clomiphen und 242 Frauen in 653 Zyklen Cyclofenil.

II. Präparate

1. Wirkungsweise

Clomiphen (1-[p-(ß-Diäthylaminoäthoxy)phenyl]-1,2-diphenyl-2-chloräthylen) wirkt wahrscheinlich primär über eine kompetitive Östrogenhemmung auf hypothalamo-hypophysärer Ebene, die mit vermehrter Gonadotropinausschüttung und nachfolgender Stimulation der Ovarien beantwortet wird (13,15,19,2o,42).

Cyclofenil (bis[p-acetoxyphenyl]-cyclohexilidenemethan) hat neben einer ähnlich zentralen Wirkung offenbar einen unmittelbaren Einfluß auf den Östrogenmetabolismus (21,3o,38,4o).

Beide Präparate zeigen schwache Östrogeneigenschaften, während der antiöstrogene Effekt von Clomiphen um ein Vielfaches größer ist als der des Cyclofenils (31,38, 47).

2. Dosierung

Beide Medikamente wurden nach spontaner Menstruation oder gestageninduzierter Entzugsblutung vom 5.-9. Zyklustag verabreicht, Clomiphen in einer Dosierung von 1oo-15o mg/die und Cyclofenil mit 6oo mg täglich.

3.Zusatzbehandlung

- Bei unzureichendem Östrogeneffekt auf das Cervixsekret (Farnkrautphänomen, Spinnbarkeit) erhielten 17 Patientinnen zusätzlich vom 1o.-14. Zyklustag 2mg Östriol/die.
- Ebenfalls 17 Frauen mit persistierender Anovulation oder ausbleibender Konzeption trotz biphasischer BTK wurden mit 5ooo IE HCG zum mutmaßlichen Ovulationstermin zusatzbehandelt.
- 59 Patientinnen mit erhöhter 17-Ketosteroid-Ausscheidung nahmen o,5mg Dexamethason täglich.

III.Methodik

1.Gesamtgonadotropine

In 146 Fällen wurde die Gesamtgonadotropinausscheidung mit dem Maus-Uterus-Test nach von ALBERT und Mitarb. (1958) gegebener Extraktionsmethodik, modifiziert von HEINRICHS und EULEFELD (196o) bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach Richtlinien von BOR'H und Mitarb. (1957). Als "normogonadotrop" wurde der Ausscheidungsbereich von 4-4o HMG E/24h angesehen.

2.17-Ketosteroide

Bei 184 Frauen mit Virilisierungserscheinungen war eine Bestimmung der basalen und in 154 Fällen der mit 4o IE ACTH stimulierten 17-KS-Ausscheidung nach ZIMMERMANN (1935) und ZIMMERMANN und Mitarb. (1952) erforderlich. Als Normbereich galt eine Harnausscheidung von 6-11mg/24h.

3.Gestagentest

Zur qualitativen Beurteilung der endogenen Östrogenproduktion wurde 59 Patientinnen ein gestagenes Hormon verabreicht.

4. Basaltemperatur
Alle Frauen registrierten vor und während der Behandlung die morgendliche Aufwachtemperatur unter den allgemein gültigen Bedingungen.

5. Andrologische Untersuchung des Ehemannes
Die in 261 Fällen angefertigten Spermiogramme erstellte überwiegend die Universitäts-Hautklinik Düsseldorf, die mit "Normozoospermie" eine Spermienzahl von über 4o Mill./ml bei mehr als 6o% Motilität und Normalkonfiguration befundete.

IV. Statistische Analyse

27 verschiedene Parameter einer jeden Sterilitätspatientin wurden nach Verschlüsselung (s.Anhang) zunächst auf Lochkarten, dann auf Magnetband übertragen und mit Hilfe eines Rechners (Hewlett Packard 2116B) ausgewertet. Sämtliche Ergebnisse zum Behandlungserfolg "Ovulation" entstammen der Verarbeitung von Daten einer Untermenge des Gesamtkollektivs, nämlich aller bei Therapiebeginn anovulatorischen Frauen.
Die Signifikanzberechnungen erfolgten nach dem 4-Felder- und 6-Felder-χ^2-Test.

V. Definition der Behandlungsergebnisse

- keine Reaktion:
  monophasische und fraglich biphasische BTK,
- Ovulation:
  eindeutig biphasische BTK mit durchschnittlicher Temperaturerhöhung um o,4°C und mindestens zehntägiger hyperthermer Phase,
- Gravidität:
  positiver immunologischer Schwangerschaftstest nach verlängerter Hyperthermie.

C : ERGEBNISSE

I. Gesamtergebnis der Sterilitätsbehandlung

1.Gesamtkollektiv

Tab.1 vermittelt das Ergebnis der Behandlung aller 439 Patientinnen: Von 197 Frauen, die in 531 Zyklen Clomiphen erhielten, wurden 43 schwanger; von 242 Cyclofenil-Patientinnen, behandelt in 653 Zyklen, konzipierten 53 Frauen. Damit konnte eine Schwangerschaftsrate von 21,8% mit Dyneric und von 21,9% mit Fertodur erzielt werden. Sowohl die Intensität (Zyklen pro Patientin) als auch die Effizienz der Behandlung (Zyklen pro Gravidität) waren - bezogen auf das Gesamtkollektiv - mit 2,7 bzw. 12,3 identisch.

2.Anovulatorische Patientinnen

Wie aus Tab.2 hervorgeht, verlief die BTK von 152 der mit Clomiphen behandelten Frauen vor Therapiebeginn monophasisch, ebenso bei 133 Cyclofenil-Patientinnen.- Die Ovulationsquote im Dyneric-Kollektiv betrug 67,8%, die Schwangerschaftsrate 21,1%. Während in der Fertodur-Gruppe mit 63,2% die Ovulationsquote etwas niedriger lag, konnte die Konzeptionsrate leicht übertroffen werden: 21,8% dieser Frauen wurden schwanger. Zudem bewies Cyclofenil in der mit etwas geringerer Intensität geführten Behandlung eine größere Effizienz.

3.Verlauf der Schwangerschaften (Tab.3)

Von den 43 Frauen, die unter Clomiphen-Therapie konzipierten, gebaren 26 ein gesundes Kind. 5 Schwangerschaften endeten mit Abort (12,8%), 5 weitere mit einer Frühgeburt (darunter zweimal Zwillinge), 3 Graviditäten sind z.Z. intakt, und über den Ausgang von weiteren 4 Schwangerschaften liegen keine Angaben vor.

Tab. 1: Ergebnis - Gesamtkollektiv

	Pat. n	Zykl. n	Gravidität n	Gravidität %	Intensität	Effizienz
Dyn	197	531	43	21,8	2,7	12,3
Fert	242	653	53	21,9	2,7	12,3

Tab. 2: Ergebnis - anovulatorische Patientinnen

	Pat. n	Zykl. n	Pat. mit Ovulation n	Pat. mit Ovulation %	Gravidität n	Gravidität %	Intensität	Effizienz
Dyn	152	4o7	1o3	67,8	32	21,1	2,7	12,7
Fert	133	314	84	63,2	29	21,8	2,4	1o,8

Tab. 3: Verlauf der Schwangerschaften

	Grav. ges. n	Kind gesund n	Grav. z.Zt. n	Frühgeb. n	Abort n	Abort %	keine Angabe n
Dyn	43	26	3	5	5	12,8	4
Fert	53	38	3	1	6	12,5	5

Tab. 4: Datierung des Therapieerfolges

	Grav. ges. n	1. Zyklus n	1. Zyklus %	2. Zykl. n	3. Zykl. n	1.- 3. Zyklus %	>3. Zykl. n	nach Behdl. n
Dyn	43	12	27,9	9	9	69,8	1o	3
Fert	53	16	3o,2	14	4	64,2	1o	9

Im Cyclofenil-Kollektiv wurden 38 gesunde Kinder geboren, 6 Aborte (12,5%) diagnostiziert sowie 1 Frühgeburt, 3 Schwangerschaften bestehen z.Z., und zum Verlauf weiterer 5 fehlen Informationen.

4. Datierung des Therapieerfolges (Tab.4)
Von den 43 Dyneric-Graviditäten traten 4o noch während der Behandlung auf und können als "direkter Erfolg" gewertet werden, 3 Schwangerschaften nach Absetzen des Medikamentes und zwar 2 im 1. und 1 im 3. Zyklus danach.- 9 der 53 Frauen, die mit Fertodur schwanger wurden, konzipierten nach der Behandlung: 6 im 1.Zyklus, 2 im 3. und 1 Patientin im 4.Zyklus danach.
Tab.4 veranschaulicht das zeitliche Auftreten des "direkten Therapieerfolges": allein 28% der Schwangerschaften mit Clomiphen und 3o% der Konzeptionen mit Cyclofenil wurden mit dem ersten Behandlungszyklus erreicht. Rund 67% aller Graviditäten traten während der ersten drei Behandlungszyklen auf.

II. Aufschlüsselung des Gesamtergebnisses

1. Alter der Patientinnen
Das Durchschnittsalter der mit Dyneric behandelten Frauen betrug 27,8 Jahre; im Fertodur-Kollektiv lag das Alter mit 28,6 Jahren etwas höher.

a. Konzeptionsrate
Tab.5 korreliert das Therapieergebnis "Gravidität" mit dem Lebensalter der Frauen, aufgeteilt in die Gruppe der unter und die der über 3o-jährigen. Dabei ergibt sich, daß man bei Sterilitätspatientinnen unter 3o eine signifikant höhere Konzeptionsrate

als bei den über 3o-jährigen erwarten kann ($p<o,oo5$). Diese Altersabhängigkeit konnte auch für die Gruppe der Dyneric-behandelten Frauen nachgewiesen werden ($p<o,o5$) sowie für das Kollektiv aller anovulatorischen Patientinnen ($p<o,o5$).
Der direkte Vergleich beider Medikamente in den jeweiligen Altersklassen erbrachte keinen signifikanten Unterschied.

b. Ovulationsrate
Tab.6 zeigt die bei den Patientinnen mit monophasischer BTK erreichte Ovulationsrate, bezogen auf das Lebensalter dieser Frauen. Eine Altersabhängigkeit wurde hierbei im Gegensatz zur Konzeptionsrate nicht ermittelt.

c. Abortrate
Bei den unter 3o-jährigen Frauen des Gesamtkollektivs betrug die Abortrate 9,7%, bei den über 3o-jährigen 26,7%. Eine mit dem Lebensalter zunehmende Aborthäufigkeit fand dennoch statistisch keine Bestätigung.

2. Dauer des Kinderwunsches (KW)
Von insgesamt 296 Patientinnen, die sich hierzu äußerten, gaben 247 einen 5 Jahre und weniger bestehenden Kinderwunsch an, 52 davon wurden schwanger (21,1%). 49 Frauen warteten länger als 5 Jahre auf Nachwuchs, nur 2 konzipierten (4,1%). Damit waren die Erfolgsaussichten bei Kinderwunsch $\leq$ 5 Jahre signifikant besser als bei KW $>$ 5 Jahre ($p<o,oo5$).

3. primäre - sekundäre Sterilität
In 31o Fällen wurde eine primäre Sterilität registriert. 127 Patientinnen waren laut Anamnese schon einmal schwanger gewesen, 73 dieser Frauen hatten eine oder mehrere Fehlgeburten erlitten. Bei den Erstgenannten konnten 64 (2o,6%) Graviditäten erzielt werden, während 32 (25,2%) der sekundär sterilen Frauen

Tab. 5: Alter - Konzeptionsrate

	Alter	Pat. n	keine Grav., n	Gravidität n	Gravidität %	χ^2- Test p
Dyn	≤3o	148	11o	38	25,7	<o,o5
	>3o	49	44	5	1o,2	
Fert	≤3o	161	12o	41	25,5	n.s.
	>3o	81	69	12	14,8	
alle	≤3o	3o9	23o	79	25,6	<o,oo5
	>3o	13o	113	17	13,1	
Dyn Fert	≤3o	148 161	11o 12o	38 41	25,7 25,5	n.s.
Dyn Fert	>3o	49 81	44 69	5 12	1o,2 14,8	n.s.

Tab. 6: Alter - Ovulationsrate

	Alter	Pat. n	keine Reakt., n	Ovulation n	Ovulation %	χ^2- Test p
Dyn	≤3o	121	37	84	69,4	n.s.
	>3o	31	12	19	61,3	
Fert	≤3o	1oo	41	59	59,o	n.s.
	>3o	33	8	25	75,8	
alle	≤3o	221	78	143	64,7	n.s.
	>3o	64	2o	44	68,8	

konzipierten. Die Differenz der Schwangerschaftsraten ist statistisch gesehen zufällig.

4.Fertilität des Ehemannes (Tab.7)

164 von 255 untersuchten Ehemännern wiesen ein normales Spermiogramm auf, 91 ein pathologisches (s. Anhang 13,1-7).- Die Annahme, daß eine Fertilitätseinschränkung des Partners die Erfolgsquote erheblich schmälern dürfte, fand lediglich bei den Fertodur-behandelten Frauen Bestätigung ($p<0,05$).
Im direkten Vergleich beider Präparate für die Klassen "Normospermiogramm" und "pathologischer Befund" zeigte sich keine Signifikanz.

5.Antikonzeption

a.Konzeptionsrate

121 Frauen führten vor dem Kinderwunsch eine hormonelle Antikonzeption durch, 61 von ihnen wurde Dyneric verordnet, 60 Fertodur. In insgesamt 31 Fällen (25,6%) trat eine Schwangerschaft ein gegenüber 65 Graviditäten bei 318 Frauen, die keine oder nicht-hormonelle Kontrazeption ausgeübt hatten (20,4%). Weder bei den Clomiphen- und Cyclofenil-Behandelten noch im Gesamtkollektiv wurde eine Signifikanz ermittelt, so daß beide Patientengruppen mit gleichen Chancen unter dieser Therapie konzipierten.
Das Ergebnis bestätigte sich bei Berechnung anhand der Daten anovulatorischer Frauen.

b.Ovulationsrate (Tab.8)

In Übereinstimmung mit der Konzeptionsrate zeigte sich auch für die Ovulationsquote kein signifikanter Einfluß der hormonellen Empfängnisverhütung in allen drei Klassen (Dyneric, Fertodur, alle).
Die unmittelbare Gegenüberstellung beider Medikamente erbrachte jedoch, daß Frauen mit monophasischer BTK nach hormoneller Kontrazeption signifikant häufiger mit Clomiphen ovulierten als mit Cyclofenil ($p<0,05$).

Tab. 7: Fertilität des Ehemannes - Konzeptionsrate

	Spermio-gramm	Pat. n	keine Grav., n	Gravidität n	Gravidität %	χ^2- Test p
Dyn	Normo-path.	74 42	61 35	13 7	17,6 16,7	n.s.
Fert	Normo-path.	90 49	71 46	19 3	21,1 6,1	<0,05
alle	Normo-path.	164 91	132 81	32 10	19,5 11,0	n.s.
Dyn Fert	Normo-	74 90	61 71	13 19	17,6 21,1	n.s.
Dyn Fert	path.	42 49	35 46	7 3	16,7 6,1	n.s.

Tab. 8: hormon. Antikonzeption - Ovulationsrate

	Anti-konzep.	Pat. n	keine Reakt., n	Ovulation n	Ovulation %	Grav. n	χ^2- Test p
Dyn	hormon. nicht	53 99	14 35	39 64	73,6 64,6	12 20	n.s.
Fert	hormon. nicht	39 94	18 31	21 63	53,8 67,0	11 18	n.s.
alle	hormon. nicht	92 193	32 66	60 127	65,2 65,8	23 38	n.s.
Dyn Fert	hormon.	53 39	14 18	39 21	73,6 53,8	12 11	<0,05
Dyn Fert	nicht	99 94	35 31	64 63	64,6 67,0	20 18	n.s.

6.Uterusgröße

Anhand der Daten anovulatorischer Frauen wurde auch die Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate von der Uterusgröße erfaßt. In 182 Fällen lagen diesbezügliche Angaben vor: 89mal war der Uterus als normalgroß, 93mal als hypoplastisch beurteilt worden. Tab.9 bezieht das Behandlungsergebnis "Gravidität" auf beide Medikationsgruppen, der χ^2-Test liefert folgende Resultate:

- anovulatorische Patientinnen mit hypoplastischem Uterus konzipierten häufiger als solche mit normalgroßem Befund ($p<0,05$),
- Gleiches gilt für die Untergruppe der mit Dyneric behandelten Frauen, während bei den Fertodur-Patientinnen die Schwangerschaftsrate, korreliert zum kleinen Uterus, zwar höher, aber nicht signifikant unterschiedlich war zu derjenigen bei normalgroßem Uterus,
- von den Patientinnen, die unter dieser Behandlung ovulierten (n=113), wurden solche mit Uterushypoplasie ebenfalls häufiger gravide ($p<0,05$),
- der direkte Präparatevergleich ergab keine Signifikanz.

7.Zyklusstörungen

a.Häufigkeitsverteilung (Tab.10)

Wegen der geringen Fallzahlen für prim. Amenorrhoe, Polymenorrhoe sowie irreguläre Zyklen wurden in der nun folgenden Auswertung lediglich die Parameter normaler Zyklus, Oligomenorrhoe und sek. Amenorrhoe berücksichtigt.

b.normaler - gestörter Zyklus

Nur 18 der 129 normalzyklischen Patientinnen konzipierten unter ovulationsauslösender Therapie (14%), dagegen 59 der 235 Frauen mit Oligo- oder sek. Amenorrhoe (25,1%). Diese Abweichung ist signifikant mit $p<0,05$.

Tab. 9: Uterusgröße - Konzeptionsrate (anovul. Pat.)

	Uterus-größe	Pat. n	keine Reakt., n	Ovul. n	Gravidität n	Gravidität %	χ^2- Test p
Dyn	normal	41	16	22	3	7,3	<o,o5
	hypopl.	51	16	21	14	27,5	
Fert	normal	48	2o	19	9	18,8	n.s.
	hypopl.	42	17	13	12	28,6	
alle	normal	89	36	41	12	13,5	<o,o5
	hypopl.	93	33	34	26	28,o	
Dyn Fert	normal	41 48	16 2o	22 19	3 9	7,3 18,8	n.s.
Dyn Fert	hypopl.	51 42	16 17	21 13	14 12	27,5 28,6	n.s.

Tab.1o: Verteilung - Zyklusstörungen

Zykl.	normal	Poly-men.	Oligo-men.	sek. Amen.	prim. Amen.	irre-gulär	keine Angabe
Dyn	37	5	5o	73	4	12	16
Fert	92	6	77	35	-	14	18

c. Oligomenorrhoe - sek. Amenorrhoe

Für die vergleichende Prüfung der Behandlungserfolge von Clomiphen und Cyclofenil bei diesen Zyklusstörungen wurde das Kollektiv der anovulatorischen Frauen herangezogen. 38 oligomenorrhoische Patientinnen hatten Dyneric genommen, 51 Fertodur. Entsprechende Zahlen für sek. Amenorrhoe sind Tab.1o zu entnehmen.

- Konzeptionsrate (Tab.11)
  Unter den Dyneric-behandelten Patientinnen konzipierten sek. amenorrhoische signifikant häufiger als oligomenorrhoische Frauen ($p<0,05$). Mit Fertodur wurde bei beiden Zyklusanomalien eine ähnliche Schwangerschaftsrate erzielt.- Der unmittelbare Vergleich der Medikamente erbrachte keine Signifikanz.

- Ovulationsrate (Tab.12)
  Oligo- und sek. amenorrhoische Patientinnen lassen bei Clomiphen-Behandlung eine Ovulationsquote in gleicher Größenordnung erwarten.- Das zuvor mitgeteilte Ergebnis wird jedoch bestätigt bei Berechnung des Anteils der nunmehr ovulatorischen Frauen, der unter dieser Therapie auch konzipierte (s. Tab.13): mit 47,8% bei sek. Amenorrhoe wurde gegenüber 14,8% bei Oligomenorrhoe eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate bei der schwereren Zyklusstörung gefunden ($p<0,005$).
  Im Fertodur-Kollektiv erreichte die Ovulationsrate mit rund 7o% bei Oligomenorrhoe einen Wert, der etwa das Doppelte des bei sek. Amenorrhoe errechneten ausmacht ($p<0,005$).- Allerdings kommt diese erhebliche Differenz in den zugehörigen Konzeptionsraten nicht zum Ausdruck (s. Tab.13): von den 36 nunmehr ovulatorischen, ehedem oligomenorrhoischen Patientinnen wurden 12 schwanger im Verhältnis zu 8 Graviditäten, die bei den vorher sek. amenorrhoischen Frauen (n=12) auftraten (nicht signifikant).

Tab.11: Zyklusstörung - Konzeptionsrate (anoval. fat.)

	Zykl.	Pat. n	keine Grav., n	Gravidität n	Gravidität %	χ^2- Test p
Dyn	Oligom.	38	34	4	10,5	<0,05
	sek.Am.	73	51	22	30,1	
Fert	Oligom.	51	39	12	23,5	n.s.
	sek.Am.	35	27	8	22,9	
Dyn Fert	Oligom.	38	34	4	10,5	n.s.
		51	39	12	23,5	
Dyn Fert	sek.Am.	73	51	22	30,1	n.s.
		35	27	8	22,9	

Tab.12: Zyklusstörung - Ovulationsrate

	Zykl.	Pat. n	keine Reakt., n	Ovulation n	Ovulation %	χ^2- Test p
Dyn	Oligom.	38	11	27	71,1	n.s.
	sek.Am.	73	27	46	63,0	
Fert	Oligom.	51	15	36	70,6	<0,005
	sek.Am.	35	23	12	34,3	
Dyn Fert	Oligom.	38	11	27	71,1	n.s.
		51	15	36	70,6	
Dyn Fert	sek.Am.	73	27	46	63,0	<0,005
		35	23	12	34,3	

Tab. 3: Zyklusstörungen - Konzeptionsrate der Patientinnen, die unter der Behandlung ovulierten

	Zyklus	ovulat. Pat., n	keine Grav., n	Gravidität n	%	χ^2- Test p
Zyk.	Oligom.	27	23	4	14,8	
	sek. Am.	46	24	22	47,8	<0,005
Pert	Oligom.	36	24	12	33,3	
	sek. Am.	12	6	6	66,7	n.s.
Zyk. Pert	Oligom.	27	23	4	14,8	
		36	24	12	33,3	n.s.
Zyk. Pert	sek. Am.	46	24	22	47,8	
		12	6	6	66,7	n.s.

Tab. 4: 17-KS nach ACTH-Belastung - Ovulationsrate

	17-KS	Pat. n	keine Reakt., n	Ovulation n	%	Grav. n	χ^2- Test p
Zyk.	6-11	22	13	9	40,9	3	
	>11	50	8	42	84,0	18	<0,001
Pert	6-11	18	6	12	66,6	4	
	>11	26	11	15	57,7	6	n.s.
Zyk. Pert	6-11	22	13	9	40,9	3	
		18	6	12	66,6	4	n.s.
Zyk. Pert	>11	50	8	42	84,0	18	
		26	11	15	57,7	6	<0,05

Die Erfolge bei Oligomenorrhoe waren für Clomiphen und Cyclofenil gleichwertig.
Angesichts einer Ovulationsrate von 63% schien die sek. Amenorrhoe signifikant besser mit Dyneric als mit Fertodur (34,3%) behandelt ($p<0,005$).- Wie jedoch Tab.13 zeigt, konzipierten rund 48% der mit Clomiphen zur Ovulation gebrachten Patientinnen, mit mehr als 60% lag der Wert bei der Fertodur-Therapie noch darüber, unterschied sich jedoch nicht signifikant vom Ergebnis der Dyneric-Behandlung.

8.Gesamtgonadotropine

In 146 Fällen wurde vor Therapiebeginn die Gesamtgonadotropinausscheidung bestimmt. Bei 86 Patientinnen lag diese im Normbereich, während die bei 56 Frauen registrierten Werte (< 4 HMG E/24h) als hypogonadotrop zu bezeichnen waren. 23 der erstgenannten konzipierten unter ovulationsauslösender Behandlung, was 26,7% entspricht, gegenüber 10,7% (n=6) der Frauen mit hypogonadotroper Ovarialinsuffizienz, bei denen die Schwangerschaftsrate damit signifikant geringer war ($p<0,05$).

60,5% der normogonadotropen anovulatorischen Patientinnen (46 von 76) reagierten auf diese Therapie mit einem Eisprung, desgleichen nur 39,1% der hypogonadotropen Frauen (18 von 46). Die Abweichung ist ebenfalls mit $p<0,05$ signifikant.

9.17-Ketosteroide nach ACTH-Belastung

Von den 149 insgesamt durchgeführten Bestimmungen entfielen 113 auf Patientinnen mit Anovulation, 72 von ihnen erhielten Clomiphen, 41 Cyclofenil. Wie aus Tab. 14 hervorgeht, ovulierten Dyneric-behandelte Frauen mit einer erhöhten 17-KS-Ausscheidung im ACTH-Stimulationstest signifikant häufiger als diejenigen mit Werten im Normbereich ($p<0,001$). Die zugehörigen Konzeptionsraten blieben statistisch unauffällig.

Während bei den Fertodur-Patientinnen die 17-KS-Ausscheidung keinen nachweislichen Einfluß auf das Behandlungsergebnis hatte, ergab sich für den direkten Vergleich der Präparate innerhalb der Gruppe mit erhöhten Werten folgendes Resultat: einer Ovulationsquote von 84% unter Dyneric stehen 57,7% mit Fertodur gegenüber, das Ergebnis ist mit $p<0,05$ signifikant.- Die unter gleichen Bedingungen errechneten Schwangerschaftsraten zeigten abermals keine signifikanten Abweichungen.

lo. Zusatzmedikation

93 Patientinnen hatten neben dem ovulationsauslösenden Medikament noch ein weiteres genommen (Indikationen s. B.II.3.):

17 Frauen erhielten eine Kombinationstherapie mit HCG, wobei in Verbindung mit Clomiphen (n=7) und Cyclofenil (n=lo) jeweils 2 weitere Schwangerschaften induziert wurden.

Von den 17 mit Östrogenen zusatzbehandelten Patientinnen konzipierten 4.

Dexamethason zur Drosselung der vermehrten adrenalen Androgenbildung wurde in 59 Fällen verabreicht, 34mal zusammen mit Dyneric, 25mal mit Fertodur. 8 der Clomiphen- und 4 der Cyclofenil-Behandelten waren schließlich gravide.

Alle Ergebnisse stellten, verglichen mit den Konzeptionsraten bei einfacher Medikation, keine eindeutige Verbesserung dar. (Dexamethason wurde in der Gruppe der Frauen mit erhöhter 17-KS-Ausscheidung geprüft.)

11. Zusammenfassung weiterer Daten

- Zum Zeitpunkt der Erstkonsultation in der Hormonsprechstunde waren die Patientinnen durchschnittlich 5,1 Jahre verheiratet. - Zu 82% gaben sie eine Kohabitationsfrequenz von 2-3mal pro Woche an; in 16 Fällen

war der GV als zu selten anzusehen, in 15 Fällen als gesteigert zu betrachten. - Der Behaarungstyp von 1o9 Frauen wurde mit "feminin" beurteilt, 1o6mal mit "viril". Eine Korrelation zum Behandlungsergebnis konnte nicht hergestellt werden. - Tubendiagnostik mittels Hysterosalpingographie bzw. Hydropertubation im Rahmen einer Laparaskopie erbrachte in 19% von 141 Untersuchungen einseitig verklebte und 1mal beidseitig undurchgängige Eileiter. - 9 Frauen reagierten auf den 59fach angeordneten Gestagentest nicht mit einer Entzugsblutung. Wegen zu kleiner Fallzahlen mußte auf eine Auswertung verzichtet werden. - 27 der 35 Frauen, deren BTK eine verkürzte Gelbkörperphase anzeigte, erhielten Fertodur, 7 wurden schwanger. Von 8 Dyneric-Patientinnen mit gleichem Befund konzipierten 3. - Virilisierungserscheinungen veranlaßten zur Bestimmung der basalen 17-KS-Ausscheidung, welche zu 49% im Normbereich lag, in 29% zwischen 11 und 14mg/24h und zu 12,5% 14mg/24h überschritt (n=184). Die Zuordnung der Werte zu den Behandlungsergebnissen ließ keine Signifikanz erkennen. -

12. Gravidität nach Wechsel des Medikamentes

Angesichts persistierender Anovulation oder ausbleibender Konzeption war in 135 Fällen ein Wechsel des Präparates erforderlich. Damit konnten 14 weitere Schwangerschaften erzielt werden: 1 von 51 Frauen konzipierte nach Umstellung von Dyneric auf Fertodur, 13 von 84, welche zunächst Cyclofenil und anschließend Clomiphen eingenommen hatten (n.s.).- Die Gesamtzahl der induzierten Graviditäten erhöht sich damit auf 11o oder 25,1%.

D : DISKUSSION

Ziel der Sterilitätsbehandlung ist die Erfüllung des Kinderwunsches. Durch ovulationsauslösende Therapie mit Clomiphen und Cyclofenil konnte in einem unausgesuchten Kollektiv von 439 Patientinnen eine Konzeptionsrate von 25% erzielt werden.- Die vorliegende Studie vergleicht die Ergebnisse der Erstbehandlung mit diesen Präparaten und versucht, den Einfluß anderer Parameter auf ihre Wirksamkeit abzuklären.

I. Behandlungserfolg

285 Patientinnen wiesen bei Therapiebeginn eine über mehrere Monate gemessene, monophasische BTK vor. 67,8% der mit Dyneric behandelten Frauen ovulierten, und mit 63,2% lag diese Quote bei Fertodur etwas niedriger. Ähnliche Resultate mit Clomiphen veröffentlichten Autoren wie ROY u. Mitarb. (1963), KAISER, DAUME, LANG (1968), JÜRGENSEN u. TAUBERT (1969) sowie ZANDER u. Mitarb. (197o). Die mit Fertodur erreichte Ovulationsrate deckt sich mit derjenigen aus früheren Mitteilungen (SCHMIDT-ELMENDORFF, 1971), wird aber von anderen Untersuchern in der Höhe nicht bestätigt: MATSUMOTO (1973) nennt 52,6%, SATO u. Mitarb. (1969) kommen auf 43,4%. NEALE, BETTENDORF, TREU (1969) induzierten in lediglich 32% der Behandlungszyklen eine Ovulation, applizierten mit 4oo mg/die jedoch eine geringere als die hier gewählte Tagesdosis.
Im Einklang mit einer von RÜCKERT (1968) erhobenen Dyneric-Sammelstatistik beläuft sich die Konzeptionsrate bei Clomiphen-Patientinnen auf 21,1%. Entsprechende Erfolge mit Cyclofenil wurden in 21,8% der Fälle beobachtet, das Resultat der umfangreichen Studie (n=1195) MATSUMOTOS wird mit 17,9% angegeben.

Entscheidend für den Vergleich beider Präparate ist eine Gegenüberstellung der Therapieergebnisse bei ein und derselben Zyklusstörung.
Während Oligomenorrhoe und sek. Amenorrhoe bei Clomiphenbehandlung eine Ovulationsrate gleicher Größenordnung zuließen, konnten im Fertodur-Kollektiv signifikant bessere Resultate bei Oligomenorrhoe erzielt werden (7o gegenüber 34%). Ähnlich abweichende Zahlen bei entsprechender Diagnosestellung sind den Daten MATSUMOTOS (1973) und SATOS (1969) zu entnehmen, wogegen bei PLOMAN (1971) eine solche Differenz nicht auftritt und HELLINGA u. LANGEDIJK (1967) für sek. amenorrhoische Frauen, behandelt mit Cyclofenil, ein wesentlich günstigeres Ergebnis vermerken (5o%).- Der unmittelbare Vergleich beider Medikamente erbrachte, daß in der Normalisierung oligomenorrhoischer Zyklen Dyneric und Fertodur als gleichwertig anzusehen sind, während Clomiphen hinsichtlich Ovulationsauslösung bei sek. Amenorrhoe signifikant wirksamer ist.
Um zu einer gerechten Beurteilung dieses Ergebnisses zu kommen, sollte die Anzahl der Schwangerschaften berücksichtigt werden, die tatsächlich einer Ovulationsinduktion folgte. Unter diesem Aspekt läßt sich der Vorteil von Dyneric in der Behandlung der sek. Amenorrhoe nicht bestätigen: nur 48% der nunmehr ovulatorischen Frauen konzipierten im Vergleich zu 6o% der mit Fertodur zyklusregulierten Patientinnen. Somit wurden, was die Erfüllung des Kinderwunsches angeht, mit beiden Präparaten ähnliche Erfolge erzielt.
Der Betrachtung der Zyklusstörungen ist noch hinzuzufügen, daß in der Gruppe der Clomiphen-Behandelten trotz höherer Ovulationsrate bei Oligomenorrhoe eine bei weitem bessere Konzeptionsrate bei sek. Amenorrhoe registriert wurde. Die gleiche Tendenz ist auch aus Mitteilungen von KAISER (1968) und ZANDER (197o) ersichtlich.

Möglicherweise sind für die allgemein als leichter angesehene Zyklusanomalie mehrere und recht unterschiedliche Dysregulationsmomente (z. B. vorübergehende berufliche Belastungen, Schwierigkeiten in der Partnerbeziehung usw.) verantwortlich, die auch nach induziertem Eisprung eine Gravidität verhindern, während bei der Zyklusstörung schwereren Grades, der sek. Amenorrhoe, mit dieser Art von Therapie kausaler eingegriffen wird.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse wird die Frage nach der Diskrepanz zwischen Ovulations- und Konzeptionsrate der Clomiphen-Behandlung aufgeworfen. Verschiedene Verfasser haben sich hierzu geäußert: TAUBERT u. JÜRGENSEN (1972) verweisen auf die einleitend erwähnte Unzuverlässigkeit der biphasischen BTK als Indiz für einen stattgehabten Eisprung, wodurch entsprechende Zahlen schlechterdings zu hoch angesetzt würden. Wegen der Streubreite des Ovulationstermins könne zudem das Konzeptionsoptimum vielfach verpaßt werden. Im Einklang mit SCHULZ (1972) wird der antiöstrogene Effekt von Clomiphen auf das Cervixsekret für die nachweislich herabgesetzte Spermienpenetration verantwortlich gemacht. MURTHY, PAREKH u. ARRONET (1971) untersuchten in diesem Zusammenhang das noch stärker wirksame cis-Clomiphen, das bei noch höheren Ovulationsraten in keinem Fall eine Gravidität erbrachte.- Weitgehend Antwort auf diese Frage geben WHITELAW, KALMAN u. GRAMS (1970): neben den bisher genannten Gründen führen sie eine hohe Rate von Frühstaborten (11%) an, wodurch Konzeptionen vielfach gar nicht erfaßbar seien, sowie eine abnorme, beschleunigte Transtubare Passage, die möglicherweise eine Einnistung des befruchteten Eies verhindern könne.

Die mit Einführung der ovulationsauslösenden Präparate erzielten recht guten Ergebnisse in der Behandlung der weiblichen Sterilität wurden beeinträchtigt durch eine hohe Abortrate. KISTNER (1965), TAUBERT (1969) sowie

MATSUMOTO (1973) und SCHMIDT-ELMENDORFF (1971) verwiesen auf Zahlen, denen zufolge jede fünfte der induzierten Schwangerschaften auf diesem Wege zugrunde ging. Die für den Bevölkerungsdurchschnitt gültige Abortrate von 10% war damit weit überschritten, nicht dagegen der von BUXTON u. SOUTHAM (1958) angegebene Richtwert für Sterilitätspatientinnen, die konzipiert hatten.- Durch intensiv betriebene Schwangerenvorsorge und prophylaktische Gestagengaben ist es gelungen, den Anteil an Fehlgeburten auf 12,6% zu senken.

Bezüglich der Datierung des Therapieerfolges ist zu erwähnen, daß neben den während der Behandlung registrierten Schwangerschaften auch unmittelbar nach Absetzen des Medikamentes mit einer Konzeption der Patientin zu rechnen ist (BERGER, 1972, BETTENDORF, 1968). Die besten Aussichten auf Erfolg bestehen jedoch in den ersten drei Behandlungszyklen: im hier beobachteten Klientel traten allein 76% der sog. "direkten" Graviditäten innerhalb dieses Zeitraumes auf. Von einer mit Dauer der Therapie abnehmenden Konzeptionsrate berichten auch KAISER (1968), WHITELAW (1970) und ZANDER (1970).

Es herrscht zudem allgemeine Übereinstimmung, daß Aussagen über den Gonadotropinhaushalt der Patientin die Prognose der Behandlung weitgehend bestimmen. Seit den Untersuchungen von HEINRICHS u. ZANDER (1964) ist bekannt, daß anovulatorische Frauen mit Gonadotropinausscheidungswerten im Normbereich am ehesten mit einer Stimulation der Ovarien reagieren. Im Einklang mit BETTENDORF (1968) und KAISER (1968) konnte in keinem Fall von hypergonadotroper Zyklusstörung ein Eisprung ausgelöst werden, während bei "hypogonadotropen" Patientinnen zumindest der Versuch erfolgen sollte, da immerhin 39% dieser Gruppe ovulierten und 10,7% konzipierten.

Nach Angaben von KISTNER (1965) und TAUBERT (1969) reagieren sog. "Clomiphenversager" z.T. auf eine Kombinations-

therapie mit Dyneric und HCG, wobei der Erfolg dieser Behandlung mit einer Sensibilisierung der Ovarialfunktion gegenüber Gonadotropinen erklärt wird. BETTENDORF u. Mitarb. (1968) sehen den Vorteil in einer Fixation des Ovulationstermins.- In 17 Fällen wurde dieser Empfehlung gefolgt, dabei konnten bei Kombination von HCG sowohl mit Dyneric als auch mit Pertodur 4 weitere Graviditäten erzielt werden.
Ebenfalls 4 von 17 Patientinnen konzipierten, die zusätzlich Östrogene erhalten hatten. NAVILLE u. Mitarb. (1964) fanden unter diesen Bedingungen keine Ergebnisverbesserung, und es erscheint fragwürdig, ob dieser positive Effekt dem Hormonpräparat zuzuschreiben ist.

II. Einfluß anderer Parameter

Wesentlich mitbestimmt werden die Konzeptionserwartungen vom Lebensalter der Frauen: umfangreichen Statistiken zufolge sollen 20% derjenigen, die zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr heiraten, ungewollt kinderlos bleiben. Auch in dieser Untersuchung bestätigte sich, daß Sterilitätspatientinnen unter 30 eine signifikant höhere Konzeptionschance besitzen als die über 30-jährigen. Ähnliches gilt für die Dauer des Kinderwunsches, wobei nach mehr als fünfjähriger Wartezeit die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft erheblich verringert ist. In Übereinstimmung mit JÜRGENSEN (1969) ließ sich ein Einfluß des Lebensalters auf die unter dieser Behandlung beobachtete Ovulationsrate nicht erkennen. Ebenso lagen die bei älteren Patientinnen gehäuft vorkommenden Abortzahlen nicht signifikant höher als bei Frauen jüngeren Alters.

Weiterhin wurden in dieser Studie die Therapieergebnisse bei primärer und sekundärer Sterilität verglichen. Da die in den jeweiligen Patientenkollektiven registrierten Schwangerschaftsraten nur geringfügig differierten, kann man folgern, daß sich durch eine vorausgegangene Gravidi-

tat die Prognose der Behandlung nicht günstiger gestaltet (TAUBERT, 1969).

27,6% der hier erfaßten Frauen hatten vor Manifestwerden des Kinderwunsches hormonelle Kontrazeption betrieben. Nach Angaben von STAEHLER (1974) machten 1973 etwa 31% aller 15- bis 45-Jährigen in der BRD von dieser Möglichkeit Gebrauch. Eine im Anschluß daran gehäuft auftretende Fertilitätsminderung konnte bei der statistischen Analyse nicht ermittelt werden, so daß diesen Patientinnen keine geringere Chance zukam, unter dieser Behandlung zu konzipieren, als denjenigen, die auf diese Art der Empfängnisverhütung verzichtet hatten.- Bei Berechnungen anhand der Daten von Frauen, deren BTK nach Absetzen des Kontrazeptivums monophasisch verlief, fiel jedoch auf, daß die mit Dyneric erzielte Ovulationsrate (73,6%) sich signifikant unterschied vom Ergebnis der Fertodur-Behandlung (94,8%).- Über ebenso gute Erfahrungen mit Clomiphen bei der sog. "Postpill-Amenorrhoe" berichten auch SAS u. Mitarb. (1974) sowie KUNZ u. KELLER (1974). Allerdings ging die hier beobachtete hohe Ovulationsrate von Clomiphen nicht mit entsprechend gesteigerter Konzeptionsrate einher.

Schon in der Arbeit von SCHEULEN (1975) wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Behandlungserfolg "Gravidität" und bestehender Uterushypoplasie festgestellt, wobei letztere eindeutig vermehrt in Kombination mit einer Zyklusanomalie als mit normaler Regelanamnese vorkam. Da diese Therapie vornehmlich auf einer Regulierung derartiger Störungen basiert und somit eine Sterilität normalzyklischer Patientinnen kaum ursächlich angegangen werden dürfte (s. C.7.b), wird verständlich, daß anovulatorische Frauen mit kleinem Uterus nach Ovulationsinduktion häufiger konzipieren als solche mit normalgroßem Befund.

In zahlreichen Fällen kann eine funktionelle weibliche

Sterilität auf eine vermehrte adrenale Androgenbildung zurückgeführt werden. Die hier erhobenen Daten erlaubten es nicht, eine Beziehung zwischen Behandlungserfolg und basaler 17-KS-Ausscheidung herzustellen. Auch Virilisierungserscheinungen wie Hirsutismus ließen sich nicht mit dem Ergebnis korrelieren (LAMB u. GUDERIAN, 1966). Dagegen erwies sich Clomiphen als besonders wirksam bei Patientinnen, die im ACTH-Stimulationstest eine deutlich erhöhte 17-KS-Ausscheidung gezeigt hatten, ein diagnostisches Kriterium, das weniger für das Syndrom der polycystischen Ovarien (Stein-Leventhal) als für die postpuberal erworbene, vermehrte adrenale Androgenbildung Gültigkeit hat. Als Ursache für letzteres wird u. a. eine gesteigerte Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH erwogen, worin möglicherweise eine allmählich sich manifestierende körperliche Anpassungsreaktion an wiederholt bis ständig erlebte Stressituationen zu erkennen ist. Psychische und z.T. erhebliche berufliche Belastungen wurden von vielen Patientinnen bejaht und dürften mitverantwortlich sein für die in diesem Zusammenhang beobachteten Zyklusstörungen.- Die hohe Ovulationsquote mit Clomiphen (84%) ließ abermals entsprechend günstige Schwangerschaftsraten vermissen.- Die Bedeutung der zusätzlich verabreichten Glukokortikoide kann anhand dieser Daten nicht endgültig ermessen werden; bezüglich Konzeptionsrate bedeutete die Kombinationstherapie (Fertodur oder Dyneric + Dexamethason) keine Ergebnisverbesserung.

Bei allen Bemühungen zur Realisierung des Kinderwunsches muß selbstverständlich die Fertilität des Ehemannes berücksichtigt werden. Mit dieser Studie läßt sich der erwartungsgemäß große Einfluß dieses Faktors jedoch nicht bestätigen. So wurden Frauen, deren Partner ein normales Spermiogramm aufwiesen, nicht signifikant häufiger gravide als Patientinnen, deren Fertilitätsprognose noch zusätzlich durch ein pathologisches Spermiogramm des Ehe-

mannes belastet schien. Lediglich im Fertodur-Kollektiv konnte ein solcher Unterschied nachgewiesen werden. Da auch der unmittelbare Vergleich beider Medikamente statistisch unauffällig blieb, dürften für die Behandlung mit Clomiphen unter diesem Aspekt keine unbedingt besseren Resultate zu erwarten sein.

In Zusammenfassung der hier wiedergegebenen Ergebnisse müssen Clomiphen Vorteile in der Ovulationsauslösung, insbesondere bei sekundär amenorrhoischen Patientinnen, eingeräumt werden. Angesichts der vorher erläuterten Diskrepanz zwischen Ovulations- und Konzeptionsrate sowie der eingangs erwähnten Nebenwirkungen der Dyneric--Therapie scheint es jedoch gerechtfertigt, beide Präparate als gleichwertig nebeneinander einzusetzen, zumal der prozentuale Anteil der mit Cyclofenil erreichten Schwangerschaften nicht signifikant von der mit Clomiphen erzielten Erfolgsquote differierte.- Sofern trotz ovulatorischer Zyklen eine Gravidität ausbleibt, sollte die Umstellung auf das jeweilig andere Medikament erprobt werden, wodurch innerhalb dieses Klientels immerhin 14 weitere Schwangerschaften ermöglicht wurden.

E : ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie vergleicht die Ergebnisse der Erstbehandlung von 439 Sterilitätspatientinnen mit den Ovulationsauslösern Clomiphen (Dyneric®) und Cyclofenil (Fertodur®) und versucht, den Einfluß anderer Parameter auf ihre Wirksamkeit abzuklären.

1. 197 Frauen erhielten in 531 Zyklen Dyneric, 21,8% konzipierten. Von 242 mit Fertodur in 653 Zyklen therapierten Patientinnen wurden 21,9% schwanger. Intensität und Effizienz der Behandlung waren - bezogen auf das Gesamtkollektiv - identisch. 67% der Graviditäten ließen sich auf eine Konzeption während der ersten drei Behandlungszyklen zurückführen. Die Abortrate betrug 12,6%.
2. Bei den zu Therapiebeginn anovulatorischen Frauen konnte mit Clomiphen eine Ovulationsquote von 67,8% sowie eine Schwangerschaftsrate von 21,1% erzielt werden. Entsprechende Ergebnisse mit Cyclofenil beliefen sich bei geringerer Behandlungsintensität auf 63,2% und 21,8%. Innerhalb dieser Patientengruppe zeigte Fertodur eine größere Effizienz.
3. Sterilitätspatientinnen unter 30 hatten eine signifikant höhere Konzeptionschance als über 30-jährige. Eine Altersabhängigkeit der Ovulations- sowie der Abortrate konnte nicht nachgewiesen werden.
4. Signifikant bessere Erfolgsaussichten ergaben sich bei Kinderwunsch von 5 Jahren und kürzerer Dauer als bei länger bestehender, ungewollter Sterilität.
5. Durch eine vorausgegangene Gravidität (sek. Sterilität) wurde die Prognose der Behandlung nicht günstiger.
6. Lediglich für das Fertodur-Kollektiv bestätigte sich, daß Frauen mit gesichert fertilen Ehemännern signifikant häu-

figer konzipierten als diejenigen, deren Ehepartner ein Spermiogramm mit pathologischem Befund aufwiesen.

7. Patientinnen, die vor dem Kinderwunsch hormonelle Kontrazeption betrieben, hatten keine geringere Konzeptionschance als solche, die eine andere Art der Empfängnisverhütung bevorzugten.

8. Bei Frauen, deren BTK nach Absetzen des hormonellen Kontrazeptivums monophasisch verlief, konnte eine signifikant bessere Ovulationsrate mit Clomiphen als mit Cyclofenil erzielt werden.

9. Anovulatorische Frauen mit Uterushypoplasie konzipierten signifikant häufiger als solche mit normalgroßem Uterus.

10. Patientinnen mit Zyklusstörungen wiesen eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate auf als solche mit normaler Regelanamnese.

11. Im Clomiphen-Kollektiv konzipierten sek. amenorrhoische Frauen signifikant häufiger als oligomenorrhoische.

12. Mit Fertodur ovulierten oligomenorrhoische Frauen signifikant häufiger als sek. amenorrhoische, während ähnliche Ovulationsraten bei beiden Zyklusstörungen mit Dyneric erzielt wurden.

13. Die Oligomenorrhoe erlaubte gleich gute Ovulationsraten mit beiden Medikamenten, die sek. Amenorrhoe war dagegen mit Clomiphen signifikant besser behandelt.

14. Ovulations- und Konzeptionsrate lagen bei normogonadotroper Zyklusstörung signifikant höher als bei hypogonadotroper Ovarialinsuffizienz.

15. Behaarungstyp und basale 17-KS-Ausscheidung ließen sich nicht mit dem Behandlungsergebnis korrelieren.

16. Unter den Clomiphen-Patientinnen ovulierten solche mit erhöhten 17-KS-Ausscheidungswerten im ACTH-Stimulationstest signifikant häufiger als diejenigen mit Werten im Normbereich.

17. Innerhalb der Gruppe mit erhöhten 17-KS-Werten (ACTH--Test) wurde eine signifikant bessere Ovulationsrate mit Dyneric als mit Fertodur erreicht.

18. Trotz der erheblich günstigeren Ovulationsquoten mit Clomiphen bei sek. Amenorrhoe, bei Frauen, die nach hormoneller Antikonzeption anovulatorisch waren sowie bei denjenigen, die im ACTH-Test mit erhöhter 17-KS--Ausscheidung reagierten, unterschieden sich die Schwangerschaftsraten beider Präparate in keinem Fall signifikant.

19. Eine Verbesserung der Konzeptionsrate durch die Zusatzbehandlung mit HCG, Östrogenen und Dexamethason konnte statistisch nicht gesichert werden.

2o. Durch Umstellung auf das jeweilig andere Präparat wurden 14 weitere Schwangerschaften beobachtet, die Konzeptionsrate des Gesamtkollektivs erhöhte sich damit auf 25%.

2 : Abdruck - Personenschlüsselungsmodus

1 - 4	Kennummer	
5 - 6	Alter	99 k.A.
7	Kinderwunsch	0 ≤ 6 Monate 1 = 1 Jahr 2 1 - 2 3 2 - 3 4 3 - 4 5 4 - 5 6 > 5 9 k.A.
8 - 9	Dauer der Ehe	0 < 1 Jahr 1 = 1 Jahr 2 = 2 Jahre usw. 99 k.A.
10	Geburten	0 keine 1 eine 2 zwei usw. 5 lebensunfähiges Kind 9 k.A.
11	Aborte	0 keine 1 ein 2 zwei usw. 5 EU 9 k.A.
12	Kohabitations-frequenz	0 < 1/Woche 1 1/Woche 2 2/Woche 3 3/Woche 4 > 3/Woche 9 k.A.
13	Fertilität des Ehemannes	0 Normospermie 1 Oligospermie 2 Asthenospermie 3 Teratospermie 4 [illegible] 5 1 + 3 6 2 + 3 7 1 + 2 + 3 8 sonstige Fertilitätsein-schränkung (z. B. Varikozele) 9 k.A. / nicht untersucht

14	Antikonzeption	0 keine 1 hormonelle 2 nicht hormonelle 9 k.A.
15	Behaarungstyp	0 feminin 1 viril 9 k.A.
16	Uterus	0 normal 1 vergrößert (ut.myomatosus) 2 verkleinert 9 k.A.
17	Tuben	0 bds. durchgängig 1 eins. durchgängig 2 bds. nicht durchgängig 9 k.A.
18	Gestagentest	0 pos. 1 neg. 9 k.A.
19	Basaltemperatur	0 biphasisch 1 fragl. biphasisch 2 verkürzte Gelbkörperphase oder Klettertyp 3 teils anovulatorisch 4 monophasisch 9 k.A.
2o	Zyklus	0 normaler Zyklus 1 Oligomenorrhoe 2 Polymenorrhoe 3 Dysmenorrhoe 4 sek. Amenorrhoe 5 prim. Amenorrhoe 6 unregelmäßig, nicht näher definiert 9 k.A.
21	HMG E/24h Gonadotropine	0 < 2 1 2 - 4 2 4 - 2o 3 2o - 4o 4 > 4o 9 k.A.
22	mg/24h 17-Ketosteroide	0 < 4 1 4 - 6 2 6 - 11 3 11 - 14 4 > 14 9 k.A.

23	17-KS (mg/24h) ACTH-Test	0 < 4 1 4 - 6 2 6 - 11 3 11 - 14 4 14 - 17 5 > 17 9 k.A.
24	Behandlungsart	0 Clomiphen 1 Cyclofenil
25	Zusatzmedikation	0 + HCG 1 + Östrogene 2 + Dexamethason 9 kein Zusatz
26+27	Anzahl der Behdl.-zyklen	01 einer 02 zwei usw. 99 k.A.
28	Ergebnis 1.Zyklus	0 keine Reaktion 1 fragliche Ovulation 2 Ovulation 3 Konzeption 9 k.A.
29	Ergebnis 2.Zyklus	0 bis 3 s.o. 4 nicht behdlt. im 2.Zyklus 9 k.A.
30	Ergebnis 3.Zyklus	s.o.
31	Endergebnis	0 keine Reaktion 1 fragliche Ovulation 2 überwiegend Ovulationen 3 Ovulationen 4 Gravidität z.Z. 5 Abort 6 Frühgeburt 7 gesundes Kind 8 Mehrlinge 9 k.A. über Ausgang der Grav.
32	Grav. im Anschluß an die Behdl.	0 nein 1 im 1.Zyklus danach 2 im 2.Zyklus danach usw. 9 k.A.
33	Grav. nach Wechsel des Medikamentes	0 nein 1 ja 2 nicht gewechselt 9 k.A.

G : LITERATURVERZEICHNIS

1. Albert, A., S. Kelly, L. Silver, S. Kobi:
   Extraction and purification of human pituitary gonadotrophin.
   J. clin. Endocr. 18, 6oo (1958)

2. Arnold, M., M. Berger, M. Keller, R.H.H. Richter, A. Uettwiller:
   Clinical and biochemical studies in patients treated with bis-(p-acetoxyphenyl)-cyclohexilidenemethane (Compound F 6o66).
   Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 223 (1967)

3. Berger, M.:
   Zur Behandlung der Sterilität mit Cyclofenil.
   Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 3, 2o9 (1972)

4. Bettendorf, G., M. Breckwoldt, C. Bordasch, C. Neale:
   Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Clomiphen.
   Dtsch. med. Wschr. 93, 995 (1968)

5. Borth, R., E. Diczfalusy, H.D. Heinrichs:
   Grundlagen der statistischen Auswertung biologischer Bestimmungen.
   Arch. Gynäk. 188, 497 (1957)

6. Buxton, C.L., A.L. Southam:
   Human Infertility.
   Hoeber, New York, 1958

7. Charles, D., J.A. Loraine, E.T. Bell, R.A. Harkness:
   Further observations on the induction of ovulation with clomiphene.
   Fertil. & Steril. 17, 351 (1966)

8. Döring, G.K.:
   Über den anovulatorischen Zyklus als Sterilitätsursache und seine Behandlung mit Clomiphen.
   Fortschr. Med. 86, 395 (1968)

9. Greenblatt, R.B.:
   Chemical induction of ovulation.
   Fertil. & Steril. 12, 4o2 (1961)

lo. Greenblatt, R.B., W.E. Barfield, E.C. Jungck, A.W. Ray:
   Induction of ovulation with MRL/41, preliminary report.
   J. Amer. med. Ass. 178, lol (1961)

11. Greenblatt, R.B.:
   Clomid in the management of menstrual disorders.
   Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Series No 133, 74 (1966)

12. Heinrichs, H., F. Eulefeld:
   Untersuchungen über die Extraktion von hypophysärem Gonadotropin aus Urin.
   Acta endocr. (Kbh.) 34, Suppl. 53, 1 (196o)

13. Heinrichs, H.D., J. Zander:
Die Ausscheidung hypophysärer Gonadotropine bei Frauen mit Störungen der Ovarialfunktion vor und während der Behandlung mit Clomiphen (MRL-41).
Klin. Wschr. 42, 15 (1964)

14. Hellinga, G., H.I.M. Langedijk:
Induction of menstruation, ovulation and pregnancy with Sexovid (F 6066).
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 222 (1967)

15. Igarashi, M., Y. Ibuki, H. Kubo, J. Kamioka, N. Yokota, Y. Ebara, C. Matsumoto:
Mode and site of action of clomiphene.
Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 120 (1967)

16. Jürgensen, C., H.-D. Taubert:
Die Behandlung von anovulatorischen Zyklusstörungen mit Clomiphendihydrogenzitrat und Choriongonadotropin.
Zbl. Gynäk. 43, 1401 (1969)

17. Kämmerling, R.:
Vergleichende klinische und experimentelle Untersuchungen von drei oralen Ovulationsauslösern.
Inaug. Diss., Düsseldorf 1974

18. Kaiser, R., E. Daume, N. Lang:
Ovulationsauslösung mit Clomiphen und Gonadotropinen.
Münch. Med. Wschr. 110, 2741 (1968)

19. Keller, P.J., A.H. Naville, H. Wyss:
Medikamentöse Beeinflussung der hypophysären Gonadotropine durch Clomiphen.
Gynaecologia 162, 402 (1966)

20. Keller, P.J., A.H. Naville, H. Wyss:
Studies on the mode of action of clomiphene.
Fertil. & Steril. 19, 894 (1968)

21. Keller, M., A. Uetwiller, R.M.H. Richter:
Biochemical investigations in patients treated with bis-(p-acetoxyphenyl)-cyclohexylidene methane, compound F 6066 or Sexovid.
Gynaecologia 166, 157 (1968)

22. Kistner, R.W.:
Induction of ovulation with clomiphene citrate (Clomid).
Obstet. gynec. surv. 20, 873 (1965)

23. Kunz, J., P.J. Keller:
Sekundäre Amenorrhoe nach Ovulationshemmern.
Schweiz. med. Wschr. 104, 923 (1974)

24. Lamb, E.J., A.M. Guderian:
Clinical effects of clomiphene in anovulation.
Obstet. Gynec. 28, 505 (1966)

25. Matsumoto, S.:
Use of cyclofenil (Sexovid) to induce ovulation.
Int. J. Fertil. 18, 209 (1973)

26. Murthy, Y.S., M.C. Parekh, G.H. Arronet:
Experience with clomiphene and cisclomiphene.
Int. J. Fertil. 16, 66 (1961)

27. Naville, A.H., R.W. Kistner, R.E. Wheatley, J. Rock:
Induction of ovulation with clomiphene citrate.
Fertil. & Steril. 15, 29o (1964)

28. Neäle, C., G. Bettendorf, G. Treu:
Clinical studies on bis-(p-acetoxyphenyl)-cyclohexylidenemethane (Sexovid) and on 6-chloro-9ß,1oα-pregna-1,4,6-triene-3,2o-dione (Ro 4-8347).
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 25, 545 (197o)

29. Pennington, G.W.:
The hormonal effects of clomiphene therapy in the infertile patient.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. N.S. 76, 428 (1969)

3o. Persson, B.H.:
The effect of bis-(p-acetoxyphenyl)-cyclohexylidene--methane (Compound F 6o66) on hormone excretion in postmenopausal women.
Acta soc. med. upsalien 7o, 1 (1965)

31. Persson, B.H.:
Clinical effects of bis-(p-acetoxyphenyl)-cyclohexylidenemethane (Compound F 6o66) on menstrual disorders.
Acta soc. med. upsalien 7o, 71 (1965)

32. Pildes, R.B.:
Induction of ovulation with clomiphene.
Amer. J. Obstet. Gynec. 91, 466 (1965)

33. Ploman, L.:
Treatment of functional infertility and/or menstrual disorders with cyclofenil.
Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Series No 278, 655 (1971)

34. Roth, F., R.H.H. Richter:
Langzeitbehandlung mit Cyclofenil (Sexovid).
Gynaecologia 167, 462 (1969)

35. Roy, S., R.B. Greenblatt, V.B. Mahesh, E.C. Jungck:
Clomiphene citrate: Further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action.
Fertil. & Steril. 14, 575 (1963)

36. Rückert, A.:
Sammelstatistik über die bisherigen Erfahrungen der Ovulationsauslösung mit Clomiphen.
Inaug. Diss., München 1968

37. Sas, M., L. Klinoses, B. Resch:
Störungen der Ovarialfunktion nach dem Absetzen hormonaler Kontrazeptiva.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34, 46o (1974)

38. Sato, T., Y. Ibuki, M. Hirono, M. Igarashi, S. Matsumoto:
Induction of ovulation with Sexovid (Compound F 6066) and its mode of action.
Fertil. & Steril. 20, 965 (1965)

39. Scheulen, R.:
Retrospektive Untersuchungen an 500 kinderlosen Ehepaaren.
Inaug. Diss., Düsseldorf 1975

40. Schmidt-Elmendorff, H., E. Kaiser, W. Gerteis:
The mode of action of various ovulation-inducing agents.
Paper read at 6th World Congr. on Fertil. and Steril., Tel-Aviv, 20.-22.Mai 1968

41. Schmidt-Elmendorff, H.:
Klinische und experimentelle Ergebnisse mit dem Ovulationsauslöser Fertodur (Cyclofenil).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, 693 (1971)

42. Schulz, K.-D.:
Wirkungsmechanismus von Clomiphen im weiblichen Organismus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 483 (1972)

43. Staemmler, H.-J., H.P.G. Schneider, L. Sachs:
Die medikamentöse Anregung der Ovulation im doppelten Blindversuch. Ergebnisse mit Clomiphen.
Klin. Wschr. 44, 818 (1966)

44. Staemmler, H.-J.:
In: Geburtenplanung.
Thieme Verlag Stuttgart (1974)

45. Taubert, H.D.:
Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit Clomiphen.
Gynäkologe 1, 139 (1969)

46. Taubert, H.D., O. Jürgensen:
Behandlung der anovulatorischen Sterilität mit Clomiphen.
Zbl. Gynäk. 94, 1043 (1972)

47. Watnick, A.S., R.O. Neri:
Biological properties of three ovulation inducers, stilboestrol, clomiphene and F 6066.
Acta endocr. 59, 611 (1968)

48. Whitelaw, M.J.:
Clomiphene citrate: Newer aspects of its use in prevention and treatment of infertility.
Fertil. & Steril. 14, 540 (1963)

49. Whitelaw, M.J., C.F. Kalman, L.R. Grams:
The significance of the high ovulation rate versus the low pregnancy rate with Clomid.
Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 865 (1970)

50. Zander, J.:
Medikamentöse Ovulationsauslösungen.
Arch. Gynäk. 207, 406 (1969)

51. Zander, J., F. Leidenberger, K. Holzmann, B. Runnebaum, H.D. Heinrichs, G. Buntru, I. Winkhaus, D. Heinrichs: Weitere klinische Erfahrungen bei der Behandlung monophasischer Zyklusanomalien mit Clomiphen (Dyneric). Geburtsh. u. Frauenheilk. 3o, 493 (197o)

52. Zimmermann, W.:
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 233, 257 (1935)

53. Zimmermann, W., H.U. Anton, D. Pontius:
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 289, 91 (1952)

Herzlich danken möchte ich Herrn
Priv.-Doz. Dr. med. habil. H. Schmidt-Elmendorff
für die Überlassung des Themas und hilfreiche
Unterstützung, die mir während der Arbeit zuteil
wurde.

Auch gilt mein Dank Herrn
Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. habil. J. Morgenstern
für die Beratung bei der statistischen Analyse.

Lebenslauf:

Am 21.5.52 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Gerhard de Vries in Nordgeorgsfehn geboren.

Nach der 1971 bestandenen Reifeprüfung an der Teletta-Groß-Schule in Leer begann ich mein Studium an der Philipps-Universität in Marburg a. d. Lahn, wo ich neben Vorphysikum (1972) und Physikum (1974) auch den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegte (1975).

Seit dem Sommersemester 1975 bin ich an der Universität Düsseldorf immatrikuliert.